Die Parasiten-Theorie der Geschwulstentstehung im Vergleiche zu den tatsächlichen Erfahrungen über multiple Primärtumoren.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe,

welche nebst beigefügten Thesen

mit

Zustimmung der Hohen Medizinischen Fakultät

der Königl. Universität Greifswald

am

Mittwoch, den 1. April 1903

Mittags 1 Uhr

öffentlich verteidigen wird

Paul Keding

Arzt

aus Pommern.

Opponenten:

Herr Cursist Giesebrecht.

Herr cand. med. Pomppe.

Greifswald.

Buchdruckerei Hans Adler.

1903.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Königlichen Universität
zu Greifswald.

Professor Dr. Martin, Dekan.

Referent: Professor Dr. Grawitz.

Meinen teuren Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Während Virchow in seinem Geschwulstwerke die Entstehung der Tumoren bei jedem Kapitel gesondert erörtert und angeborene Disposition neben traumatischen Schädigungen, entzündlichen Prozessen und anderen Ursachen bespricht, wurde durch die Cohnheimsche Theorie von der Entstehung aller Geschwülste aus abgesprengten Keimen die unitarische Auffassung proklamiert: In sehr früher Entwickelungsperiode sollten Zellgruppen entweder überschüssig gebildet oder aus ihrem normalen Zusammenhang abgesprengt und verlagert werden und entweder sogleich oder später durch Wucherung zur Geschwulstbildung führen. Cohnheim nahm also den bereits vor Virchow oder durch ihn für einzelne Geschwülste festgestellten kongenitalen Ursprung für die Gesamtheit der Tumoren in Anspruch und wollte einen Einfluß lokaler Ursachen — Verletzungen, Entzündungen — auf die zur Tumorbildung prädisponierten versprengten Keime auch nicht im Sinne einer causa efficiens anerkennen. Die Theorie, welche Boll in seinem Werke „das Prinzip des Wachstums“ entwickelte, ist nur auf die Adenome und Carcinome anwendbar, sie

erklärt vornehmlich das häufigere Vorkommen der Krebse bei älteren Individuen, da sie annimmt, daß im Alter die vitale Energie des gefäßhaltigen Bindegewebes früher abnimmt, als diejenige des Epithels. Hierdurch wird nach Boll das normale Gleichgewicht beider Gewebsarten zu Ungunsten des Bindegewebes gestört und das Eindringen wuchernder Epithelien in die Lymphspalten ermöglicht. Mit dieser Theorie ließen sich die alten Erfahrungen, daß auf dem Boden chronischer Reizungen Krebse entstehen, leicht vereinigen, sie war weder exklusiv noch unitarisch, hatte aber bei dem Streite um die Geschwulstätiologie niemals eine führende Rolle.

Eine solche Bedeutung gewann allmählich die Parasitentheorie. Aus dem in Virchows Onkologie aufgestellten Kapitel der Granulationsgeschwülste wurden die Gummata, Tuberkel und Lepraknoten als spezifisch entzündliche Tumoren ausgeschieden. Die Bakteriologie gab den mächtigen Impuls, die Forschungen nach spezifischen Mikroben auch auf andre Geschwulstgebiete auszudehnen.

In erster Linie kam das Carcinom in Frage. Die scheinbare Ähnlichkeit in der Verbreitung gewisser Carcinomarten und der Miliartuberkulose ließ vor allem an eine infektiöse Ätiologie des Krebses denken. Man übersah, daß die Tuberkel histologisch etwas ganz anderes sind als die Krebsmetastasen, daß es sich bei den ersteren um eine

Umwandlung des die Ansiedelungsstelle der Bazillen umgebenden Gewebes handelt, während die Krebsmetastasen stets vom Primärherd losgerissene mikroskopisch kleine Bröckel darstellen, die in ihrem anatomischen Bau immer dem Primärherde analog sind, und wachsen, indem sie die Zellen des befallenen Organs verdrängen und substituieren.

Eine lange Reihe von Krebserregern verschiedenster Art ist nun schon entdeckt worden. Zuerst suchte man unter den Bakterien, darauf unter den Sporozoen, speziell den Coccidien, und die heterogensten Formen der sogenannten Zell-Einschlüsse wurden als der Carcinomparasit beschrieben und auch mehrfach Kulturen von demselben hergestellt. Aber nicht minder groß war die Zahl der Gegner, deren Arbeiten bei dem größten Teil der Mikroorganismen nachwiesen, daß diese einer strengen Kritik nicht standhielten. Und doch haben die zahlreichen Widerlegungen die Anhänger der parasitären Theorie nicht abzuhalten vermocht, weiter an die infektiöse Ätiologie des Carcinoms zu glauben und nach einem spezifischen Krebsparasiten zu suchen. Das endemische Vorkommen des Krebses an manchen Orten, das Verschontbleiben gewisser Gegenden mit gleicher Lebensweise der Bewohner, ferner Beobachtungen darüber, daß eng bei einander lebende Menschen (Eheleute) nach einander vom Carcinom befallen wurden, schließlich das aus Statistiken gefolgerte stärkere Umsichgreifen des

Krebses in neuester Zeit — all dieses schien Grund genug, das Carcinom nach wie vor für infektiös zu halten und nach seinem Erreger zu fahnden.

Die in dieser Richtung unternommenen Versuche haben nun in den letzten Jahren ihren Höhepunkt erreicht in Experimenten, die namentlich von ausserdeutschen Forschern angestellt wurden. So berichtet Chevalier*) über einen von ihm kultivierten Parasiten, der Sporen, Gonidien und Fäden bildet, und nach Einspritzung unter die Haut von Tieren Tumoren vom Bau der Fibrome, Carcinome, Sarkome hervorzurufen vermag. Shattock sagt in seiner Abhandlung „on Cancer": „it was not a little curious, that the same microzoon occurred in carcinoma and sarkoma." Und bei Gaylord,**) der in mehrjähriger Arbeit lange Versuchsreihen mit Kulturen seines Krebserregers anstellte, finden wir bemerkt, daß dieser Erreger, der in verschiedenen Modifikationen auftritt, bei Sarkom, Epitheliom und Carcinom ständig nachzuweisen ist. Durch Überimpfung seiner Kulturen gelang es ihm denn auch in zahlreichen Fällen, bei Tieren Carcinome und Sarkome zu erzeugen. — Ganz analog sind die Mitteilungen von Leopold,[2] der ein Stück blastomycetenhaltigen Ovarialkrebses einer Ratte in die Bauchhöhle pflanzte und 6 Tage später ein Adeno-

*) Gazette des hôpit. No. 24 und No. 60. 1899.

**) „The protozoon of cancer" by H. R. Gaylord, The american Journal of the med. science. May 1901.

sarkom in der Schenkelbeuge konstatierte, welches Blastomyceten enthielt. Bei einer anderen Ratte bewirkte in die Bauchhöhle gebrachter Ovarialkrebs den Ausbruch multipler Riesenzellensarkome mit Blastomyceten als Inhalt.

Ohne zunächst zur parasitären Entstehung des Carcinoms überhaupt Stellung zu nehmen, bin ich der Ansicht, daß die eben beschriebenen Versuche sehr geringe Aussicht haben, dem Krebserreger auf der Spur zu sein. Für unsere Entscheidung in der Parasiten-Frage, bei der es sich auf jeden Fall nur um Glauben, nicht um Wissen handelt, muss es der erste Gesichtspunkt bleiben: Wie harmonieren alle jene Kulturversuche und Tierexperimente mit den Erfahrungen, die wir am Kranken und bei der Sektion machen? Und hierzu meine ich, daß die zwischen Theorie und Praxis liegende Kluft durch die neuesten Fortschritte im Parasiten-Entdecken nur sehr beträchtlich vergrößert worden ist.

Wie oft sehen wir Menschen an allgemeiner Carcinomatose und Sarkomatose zu Grunde gehen. Wenn nun in diesen Fällen Mikroorganismen das Blut überschwemmten, welche entweder alle verschiedene Phasen desselben Erregers oder eine Gruppe von Erregern einander ähnlicher Art darstellten; wenn ferner unter diesen stets sowohl die Erzeuger des Krebses wie des Sarkoms und womöglich noch der gutartigen Geschwülste vertreten wären, repräsentiert durch eine einzige oder mehrere

Spielarten — was müßte die Folge sein? Einmal müßte an Stelle der Metastasen mit ihrem stets der Muttergeschwulst analogen Bau der Erreger durch Infektion der verschiedenen Epithelgruppen in vielen Organen eine, um ein Waldeyersches Wort zu gebrauchen, neoplastische Gesamtänderung des Organs selbst hervorrufen; mit einem Wort, es müßten an den verschiedensten Stellen Primärtumoren entstehen. Zum zweiten müßten wir doch häufiger erleben, daß z. B. bei allgemeiner Carcinomatosis zugleich auch Sarkome oder gutartige Tumoren sich entwickelten.

Unter diesem Gesichtspunkte möchte ich die Literatur über doppelte Primärkrebse resp. Kombination von Carcinom mit Sarkom und anderen Geschwülsten durchgehen und zugleich das vorhandene Material um die Fälle bereichern, die nach den Protokollen des demonstrativen Kursus, sowie nach den Sektionsprotokollen der letzten 20 Jahre im Greifswalder pathologischen Institut beobachtet worden sind. Ich habe in den älteren und jüngeren Veröffentlichungen über unser Thema wiederholt den Satz gefunden, daß der Nachweis von mehrfachen Primärtumoren am selben Individuum zu irgendwelchen Schlüssen bezüglich der mykotischen Ursache des Krebses nicht berechtigte, daß die Frage nach der Ätiologie des Carcinoms hierdurch nicht aufzuhalten sei, daß vielmehr das Vorkommen primärer Multiplizität beim Carcinom sich mit der

einen Theorie von der Geschwulstgenese so gut vereinbaren lasse, wie mit der anderen.

Dieser Gedanke ist in seinem letzten Teile richtig, nämlich darin, daß man beim Vorhandensein zweier Primärtumoren sowohl chronische Reizungen wie versprengte Keime, wie auch excessive hypertrophische oder regenerative Wucherungen und Parasiten als Erklärung zulassen kann. Er ist aber darin nicht richtig, daß etwa jede Theorie in gleicher Weise durch das häufige oder seltene Vorkommen mehrfacher Primärkrebse gestützt würde.

Ein Beispiel für viele sei angeführt: Ein alter Mann hat einen Lippenkrebs in demjenigen Mundwinkel, in dem er die Pfeife zu halten pflegt. Nach Virchow ist dieser Krebs die Folge einer chronischen lokalen Irritation; nach Boll ist das Bindegewebe in seniler Ernährungsstörung und begünstigt das Einwuchern der im Reizzustande begriffenen Epithelien; nach Cohnheim stoßen hier Lippen- und Hautepithel an einander, es kann eine Keimversprengung stattgefunden haben, der Epithelkeim kann mit und ohne Reiz zum Carcinom weiterwachsen. Bei allen 3 Theorien wäre es selbstverständlich, daß es bei dem einen Krebs sein Bewenden hätte. Ganz anders bei der Parasitentheorie: Wenn ein spezifischer Krebserreger an der Lippe seine Eintrittspforte gefunden hat, wenn er die Epithelwucherung einleitet und später unterhält, dann muß mindestens nach dem Eintritt des

geschwürigen Krebszerfalls eine so konstante Infektion der Zunge, der Mundschleimhaut, des Rachens, der Speiseröhre und weiterhin des ganzen Digestionsapparates mit Parasiten erfolgen, daß man unbedingt bei der hohen Disposition aller dieser Schleimhäute zur Krebsentwicklung mit bemerkenswerter Häufigkeit multiple Primärtumoren dieser Organe antreffen müsste.

Wir werden bald sehen, wie wenig sich indessen die notwendigen Konsequenzen der Parasiten-Theorie mit den tatsächlichen Erfahrungen vereinbaren lassen.

Bezüglich der Bedingungen, die mehrfache Carcinome erfüllen müssen, um als primär angesehen zu werden, hat Billroth[2] folgende 3 Forderungen aufgestellt:

1. Die Carcinome müssen eine verschiedene anatomische Struktur haben,
2. Jedes Carcinom muß histogenetisch von dem Epithel seines Mutterbodens abzuleiten sein,
3. Jedes Carcinom muß seine eigenen Metastasen machen.

Mit Bucher[3] halte ich den zweiten Punkt für den wichtigsten und meine, daß der Nachweis, jedes einzelne Carcinom ist durch aktive Wucherung des Epithels seiner Matrix entstanden, ausreichend sein kann, um eine primäre Multiplizität zu sichern.

Vorausschicken will ich noch, daß ich in der Implantation, die bei unserem Thema gerade sehr

viel erörtert worden ist, nur eine besondere Art der Metastasenbildung sehe, und alle Fälle von der Besprechung ausschließe, in denen multiple Krebse auf irgendwelchen Modus von Einimpfung, Dissemination oder Verschleppung von Geschwulstpartikeln von einem Tumor im oberen Teil eines Organsystems in tiefere Partieen desselben zurückzuführen sind.

Wir wollen nun zunächst die multiplen Primärkrebse in einem einzigen Organ erörtern und beginnen mit der Haut.

Hautkrebse.

Die grosse Häufigkeit der Hautcarcinome, ihr meist sehr langsamer Verlauf und ihre geringe Neigung, Metastasen zu bilden, erklären es zur Genüge, daß mehrfache Primärkrebse an der Haut zuerst und am zahlreichsten beobachtet worden sind. Dazu kommt, daß die Haut von vielerlei Erkrankungen heimgesucht wird, die erfahrungsgemäß der Carcinomentwickelung einen günstigen Boden darbieten. Es ist verständlich, daß unsere Kenntnisse über diese Gruppe fast ausschließlich den Chirurgen zu danken sind, und auch die Protokolle des Greifswalder pathologischen Instituts ergaben kein hierher gehöriges Material.

Trotzdem seien die wichtigsten Daten aus der Literatur angeführt. v. Volkmann beschrieb zuerst, gestützt auf 3 Fälle, multiplen Krebs bei

Arbeitern in Teer- und Paraffin-Fabriken und wies nach, daß in gleicher Weise der von englischen Forschern beobachtete Chimneyweeper's Cancer mehrfache Primärkrebse gelegentlich hervorruft. Das Gleiche wurde dann für die vorgeschrittenen Stadien der von Schuchardt eingehend studierten senilen Seborrhöe gezeigt, und es folgte weiterhin der Nachweis, daß auf dem Boden des von Caposi beschriebenen Xeroderma pigmentosum mehrfache gesonderte Carcinomentwickelung statthaben kann. Daß wir es bei dieser Affektion fast ausschließlich mit Kindern im zartesten Alter zu tun haben, macht das letzterwähnte Auftreten des Krebses noch besonders bemerkenswert.

Diese vier Gruppen wurden noch vermehrt durch die Studien Buchers. Er fand zunächst Fälle auf, bei denen die Psoriasis linguae die Basis für Doppelkrebse abgegeben hatte, ferner Multiplizitäten bei dem seltenen Arsenikkrebs und beim Krebs nach der Seborrhöe des jugendlichen Alters. Schließlich stellte er bei den auf Lupusgeschwüren und Lupusnarben entstandenen Carcinomen fest, daß auch hier mehrfache primäre Entwickelung beobachtet worden war.

Bei all diesen Formen handelt es sich um Krebse, die auf chronisch entzündeten Hautpartieen entstehen. Während bei einem Teile chemische Reize die Entzündung bewirkten, ist bei den übrigen Gruppen bakterieller Einfluß ihre Ursache. Die

Bakterien helfen aber immer nur eine günstige Basis für Epithel-Wucherung bereiten und stehen mit der Ätiologie des Carcinoms in keinem direkten Zusammenhange.

Aber auch auf intakter Haut kennen wir — neben vielen zweifelhaften — sichere Fälle von unabhängigem Doppelkrebs. Ich erwähne zwei Mitteilungen von Després:*)

1. Nach einen operativ entfernten, gut verheilten Oberlippen-Carcinom traten 8 Jahre später ein Carcinom der Unterlippe und mehrfache Krebsbildungen der Gesichtshaut auf.

2. Ein Unterlippencarcinom wird exstirpiert und heilt; 17 Jahre darauf bildet sich an der Ohrmuschel ein Krebsgeschwür.

Bei einem so langen Zwischenraum ist an eine Metastase nicht mehr zu denken.

Hierzu kommen Fälle, bei denen die verschiedene anatomische Struktur eine gesonderte Entstehung verbürgt. So sah Schimmelbusch[4] an demselben Individuum 2 Hornkrebse der Wange neben einem Drüsenkrebs am Auge. In neuester Zeit hat Nehrkorn[5] drei ähnliche Beobachtungen aus der Heidelberger chirurgischen Klinik hinzugefügt.

a) Auf der linken Schläfe eines älteren Mannes finden sich in Abstand von mehreren Centimetern

---

*) Gazette des hôpit. 1885.

zwei kleine Krebsgeschwüre, deren eines ein flacher stark verhornender Plattenepithelkrebs ist, während das zweite ein Matrix-Carcinom von mehr infiltrativem Charakter darstellt; von den tiefsten Lagen des Epithels gehen acinöse bauchige Zapfen in die Tiefe, die überall flachzylindrischen polygonalen Zellcharakter bewahren, ohne Neigung zur Abplattung oder Verhornung.

b) Eine 66jährige Frau leidet neben einem verhornenden Epitheliom am Ohr noch an einem malignen Schweißdrüsen-Adenom der Oberlippe.

c) Ein 52jähriger Landwirt zeigt 3 gesonderte Carcinomlokalisationen: neben der linken Schläfe sind das linke Ohr und der linke Orbitalrand befallen. 1 Geschwür wird kauterisiert, die beiden anderen werden exstirpiert und erweisen sich im histologischen Bau als typisch verschieden.

Alles in allem finden wir in der Literatur etwa 20—25 Fälle von sicher getrennt entstandenen multiplen Krebsen der Haut. Erwägen wir, daß die Hautcarcinome den größten Prozentsatz der Krebserkrankungen überhaupt ausmachen — in den Statistiken der größeren Krankenhäuser schwankt ihre Zahl zwischen 30 und 50% von allen Krebsen*) —, daß speziell Hutchinson unter 100 Fällen von Carcinombildung auf Zungen-Plaques nur einmal

*) Näheres über statistische Verhältnisse siehe in der Bucherschen Arbeit.

eine primäre multiple Entstehung antraf, während v. Bergmann unter mehr als 100 Carcinomen des Gesichts ebenfalls nur einmal mehrere Krebse der Gesichtshaut gleichzeitig bestehen sah, so ergiebt sich bereits für diese relativ noch weitaus zahlreichste Gruppe von primären Doppelkrebsen, daß die letzteren eine exquisite Seltenheit darstellen, auch wenn man in Betracht zieht, daß sie erst seit etwa 30 Jahren studiert worden sind.

Ich komme zur Betrachtung des

Intestinaltractus.

Was zunächst den Oesophagus betrifft, so ist bisher kein einziger sicherer Fall von primärem Doppelkrebs dieses Organs beschrieben. Mehrfache Krebsbildungen in ihm sind ja wiederholt beobachtet. Stets aber hat die Diagnose nur zwischen der Art der Abhängigkeit der Tumoren geschwankt — ob Metastase auf dem Lymph- oder Blutwege resp. Implantation von Keimen aus dem höher gelegenen Geschwüre — niemals ist die Abhängigkeit selbst in Zweifel gezogen worden. Nun zu demjenigen der inneren Organe, welches in allererster Linie zu krebsiger Erkrankung disponiert ist: dem Magen.

Fast alle Abarten des Carcinoms treffen wir hier an, das Carcinoma simplex wie das medullare, den Gallertkrebs wie den Scirrhus, das Zylinder-Epitheliom wie das Cancroid. Fast 25% aller

primären Krebserkrankungen entfallen nach einer von Ebstein aufgestellten Statistik auf den Magen (cf. Salberg).

Sehen wir uns nunmehr nach Fällen um, in denen mehrfache, gesondert entstandene Tumoren die Diagnose multipler Primärcarcinome verlangen, so ist für diese zunächst eine Affektion der Magenschleimhaut von Bedeutung, die wir garnicht selten antreffen: Das ist das multiple Auftreten von Magenpolypen. Diese Polypen, die wir bald als mehrere einzelstehende Geschwülstchen sehen, bald zu dichten, blumenkohlähnlichen Massen vereinigt finden, neigen zu krebsiger Entartung. Häufig zeigt die mikroskopische Untersuchung, daß, trotz makroskopisch noch unverdächtigem Aussehen, bereits eine Epithelwucherung in ihnen begonnen hat.

Ein hierher gehöriges Präparat des Greifswalder pathologischen Instituts sei kurz beschrieben. Es stammt aus dem Jahre 1888 und zeigt in der Nähe der kleinen Curvatur zwei blumenkohlartige Polypengruppen, deren eine etwa 6½ cm lang und bis 4 cm breit ist, während die andere den Umfang eines Zweimarkstückes hat. Beide sind durch ein 2 cm breites Stück intakter Schleimhaut getrennt. Eine dritte Anhäufung von gleichartigen Geschwülsten liegt an der kleinen Curvatur, in deren Mitte. Sie hält 1½ cm im Durchmesser und überragt die Schleimhaut nur um etwa ½ cm. Mikroskopisch ließ sich feststellen, daß eine Anzahl dieser Polypen

bereits eine Umwandlung zu Zylinderepithel-Krebsen erfahren hatte.

Präparate dieser Art besitzt die Sammlung des pathologischen Instituts noch einige.

Ein anderes Bild zeigt nun ein Präparat, das im Februar 1897 von auswärts dem Institut übersandt wurde und von der Sektion eines 57jährigen Mannes stammt. Der Magen enthält zwei weit von einander liegende Carcinome, die schon nach dem äußeren Anblick völlig verschiedenartige typische Primärkrebse sind. Der eine liegt am Pylorus und besteht in einer derben Scirrhus-Wucherung mit starker Hypertrophie und Striktur der Regio pylorica, welche 5 cm vom Pylorus entfernt aufhört. Nach einem Zwischenraum von 8 cm beginnt ein apfelgrosses, ausgesprochen papilläres Gewächs, das dicht an der Cardia anfängt und so am Fundus gelegen ist, daß es durch einen an der großen Curvatur entlang geführten Schnitt in zwei annähernd gleiche Hälften geteilt wird.

Die s. Z. vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab am Pylorus das Bild eines Scirrhus, an der grossen Curvatur den ausgesprochenen Typus des Zottenkrebses

Einen weiteren Fall dieser Art — bei dem also zwei Magencarcinome sich unabhängig von einander auf der Schleimhaut entwickelten — weisen unsere Protokolle nicht auf.

Die hieraus zu folgernde große Seltenheit mehr-

facher primärer Magenkrebse wurde mir durch Einsicht in die Literatur bestätigt. Salberg[6] sagt in seiner Arbeit über „mehrfache Krebsentwickelung im Magen“, daß er nur 4 Fälle von multiplem primärem Magen-Carcinom gefunden hat. Einer hiervon ist so ungenau beschrieben, daß er nicht verwandt werden kann. Die drei anderen sind von Hauser in seiner Schrift „Über das Cylinder-Epithel-Carcinom des Magens und Dickdarms“*) mitgeteilt. Ich gebe sie kurz wieder:

1. Beim 1. Fall handelt es sich um eine 74jähr. an Granular-Atrophie verstorbene Frau. Der Magen zeigt etwa 1 cm vom Pylorus entfernt an der hinteren Wand eine runde $2^1/_2$ cm Durchmesser haltende, scharfbegrenzte Stelle, welche wulstig erhaben, wie markig infiltriert und in der Mitte leicht ulzeriert ist. Einige cm hinter derselben beginnend ist die hintere Magenwand in großer Ausdehnung ziemlich derb infiltriert und über das Niveau der normalen Schleimhaut stark erhaben, indem sie besonders gegen den Pylorus zu steil abfällt. Etwa in der Mitte der infiltrierten Stelle befindet sich eine runde, flache, warzenförmige Erhabenheit von blaßgraurötlicher Farbe, und an dem gegen die große Curvatur zugekehrten Rande der erkrankten Partie sind noch mehrere ähnliche, aber kleinere, warzenförmige Verdickungen vorhanden.

*) Jena, 1890.

Die mikroskopische Untersuchung ergiebt, daß es sich bei dem größeren erkrankten Bezirk um ein Carcinoma simplex mit Übergang zum scirrhosum handelt. Der nahe dem Pylorus gelegene kleine Tumor weicht in seinem histologischen Bau völlig von dem eben beschriebenen Krankheitsbezirk ab. Er erweist sich als ein 2. Primärherd und muß als ein Carcinom adenomatosum medullare angesprochen werden.

2. In dem folgenden Fall handelt es sich um eine 48jährige Frau, deren Magen sogar vier verschiedene Tumoren aufwies: An der hinteren Wand, ganz nahe der großen Curvatur liegt ein sich plötzlich und steil über die Schleimhaut erhebender, 3 cm hoher, pilzförmiger Tumor, mit leicht überhängenden Rändern und teilweise höckriger Oberfläche, 8—9 cm lang und bis $4^1/_2$ cm breit. In der Mitte ist er leicht vertieft, ulzeriert und mit zottigen, nekrotischen Gewebsfetzen besetzt. Der ganze Tumor zeigt ein exquisit markiges Aussehen. Nach oben zu schließt sich an den beschriebenen Tumor eine sehr umfangreiche, flache, geschwulstförmige Infiltration der Schleimhaut an, die sich nach dem Fundus hin zu einer gefurchten, leicht überhängenden flachen Tumormasse erhebt. Nach der Pylorusseite hat die Oberfläche des Tumors ein warziges Aussehen. In der Umgebung der Geschwulstmasse sieht man eine ganze Anzahl linsengroßer Schleimhautwucherungen; gegen die Cardia hin liegen nahe

der kleinen Curvatur 2 rundliche, erhabene, beetförmig infiltrierte Stellen von etwa 2 cm Durchmesser. Sie gehen ganz allmählich in die benachbarte, scheinbar normale Schleimhaut über und sind von einander nur durch einen schmalen Streifen normaler Schleimhaut getrennt. Die histologische Diagnose stellt Hauser beim 1. Tumor auf: Mischform von Adeno-Carcinom und Carcinom solidum medullare; bei Tumor 2 auf Carcinom adenomat. medullare mit Übergang zu solidum, bei Tumor 3 auf Adeno-Carcinom mit Übergang zu scirrhosum; beim 4. Tumor auf Carcinom solidum scirrhosum.

3. Ein weiterer Fall von Hauser betrifft den Magen eines 52jährigen Mannes. In der Regio cardiaca liegt an der hinteren Magenwand ein stielförmiger Tumor von etwa 6 cm Durchmesser, der sich steil und wallartig aus der umgebenden Schleimhaut erhebt. Gegen den Fundus zu liegt eine etwa 2 cm lange und 1½ cm breite wulstig verdickte Stelle, die von dem ersten Tumor völlig getrennt ist und in der Mifte ein erbsengroßes Geschwulstknötchen zeigt. Beide Tumoren zeigen eine ausschließlich adenomatöse Entartung der Drüsen, welche überall die Muscularis mucosae durchbrechen. Das Knötchen in der Mitte des zweiten Tumors wird gleichfalls durch eine rein adenomatöse Drüsenwucherung bedingt.

Ob alle drei Fälle wirklich multiple Primärkrebse darstellen, wage ich nicht zu entscheiden.

Am vorsichtigsten muß man natürlich den letzten Fall ansehen, da hier ein wichtiges Kriterium, nämlich die Verschiedenheit im histologischen Bau beider Tumoren, nicht vorhanden ist.

Erleichternd für die Diagnose fällt ja allerdings der Umstand ins Gewicht, daß der Magen, der Virchow'schen Regel entsprechend, metastatisch sehr selten vom Krebs befallen wird. Der von Salberg selbst beobachtete Fall beweist, wie vorsichtig man in der Diagnosenstellung sein muß.

Der Magen einer 72jährigen Frau zeigte in der Pylorusgegend eine grosse, geschwürig zerfallene Fläche, von einem wallartigen Rande umgeben, der gegen die gesunde Schleimhaut scharf abgesetzt ist. Aus dem Geschwürsgrunde erhob sich ein an der Oberfläche zerklüftetes Geschwülstchen von gallertiger Beschaffenheit. 5 cm von dem grossen Geschwür entfernt ragte aus der Schleimhaut eine wallnußgroße, zottige Geschwulst von gallertigem Aussehen der Papillen. Zwischen den Papillen saß zäher Schleim. Es bot also die eine Geschwulst den Typus eines geschwürig zerfallenen Zylinder-Epithelioms, während die andre wie ein papillär zottiggebauter Gallertkrebs imponierte. Aus der Mitte des Zylinderkrebses erhob sich dann noch das gallertige Zottengewächs. Die beiden makroskopisch ganz differenten Geschwülste waren trotz ihrer scheinbaren Verschiedenheit abhängig von einander entstanden, indem sich die Gallert-

geschwulst als Metastase des Pylorusgeschwürs durch genaue Untersuchung erwies.

Weitere analoge Fälle habe auch ich in der Literatur nicht auffinden können.

Was nun mehrfache Primärkrebse des Darms anbelangt, so sind hier viele Fälle beschrieben, bei denen die Annahme einer Metastase, resp. Implantation wahrscheinlicher ist, als eine gesonderte Entstehung. Bei einer Affektion ist jedoch multiple primäre Krebsbildung relativ häufig: Das ist bei der Polyposis des Darms.

Aus dem Greifswalder pathologischen Institut ist durch Fink[7] ein Fall veröffentlicht. Bei einem 19jährigen Manne fanden sich im Rectum durch den ganzen Dickdarm bis zum Coecum hin zahlreiche Adenome, die teilweise krebsig geworden waren. Auch im Magen wurden Gruppen gleichartiger Neubildungen angetroffen.

Zwei weitere Fälle hat Hauser in seiner schon erwähnten Monographie mitgeteilt. Auch bei diesen war die Schleimhaut mit warzenförmigen polypösen Wucherungen übersät, die eine ausgesprochene atypische Epithelwucherung zeigten. In beiden Fällen bestanden daneben Darmkrebse, von denen der eine seinen Sitz im Rectum, der andre in der Flexura sigmoidea hatte. Bardenheuer*) berichtet von einem 48jährigen Manne, der an Rectumkrebs

*) Langenbecks Archiv, Bd. 41, H. 4.

litt, und dessen gesamter Dickdarm mit warzenförmigen und polypösen Schleimhautwucherungen besetzt war. Schon die kleinsten Wärzchen zeigten eine ausgesprochene Drüsenwucherung mit charakteristischer Epithelentartung, während das Bindegewebe nur ganz geringe entzündliche Veränderungen aufwies.

Von Lubarsch[8] ist der folgende Fall mitgeteilt: Im untersten Teil des Dünn- und Dickdarms liegen eine große Anzahl von Polypen, im Rectum ein größerer Tumor mit bürstenartiger Oberfläche. An vielen Stellen ist eine sehr ausgeprägte atypische Epithelwucherung in den ausgebuchteten Drüsenschläuchen neben einer starken kleinzelligen Infiltration des interglandulären Gewebes nachzuweisen.

Auf anscheinend intakter Schleimhaut entwickelte Primärtumoren beschreibt Oberndorfer:[9]

a) bei einer 48jähr. Frau fanden sich vier von einander entfernt liegende Knötchen von der Größe einer halben Erbse, die ungefähr in der Mitte des Ileums lagen und deutliche Krebsstruktur zeigten. Ausgegangen sind sie nach O. von den Epithelien der Lymphgefäße in der Submucosa.

b) Im oberen Teil des Ileums fanden sich bei der Sektion einer 30jährigen Frau drei weit auseinanderliegende kleine Tumoren bis zur Erbsengröße. Ihr deutlich alveolärer Bau deutete auf Carcinom, ausgehend von den Drüsen der Mucosa.

Einen ähnlichen Fall teilte v. Notthaft[10] mit;

In dem Dünndarm eines Mannes fanden sich in der Schleimhaut drei Knötchen, deren erstes etwa 10 cm unterhalb des Endes des Duodenums, das zweite 10 cm weiter abwärts, das dritte noch weitere 5 cm abwärts saß. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß es sich bei allen dreien um beginnende primäre Drüsenkrebse handelte. Als besonders beweisend für ihre unabhängige Entstehung führt v. Notthaft an, daß man am Rande der Neubildung direkt die Entwickelung der Krebsschläuche aus proliferierenden Drüsenschläuchen verfolgen konnte.

Einen analogen Fall finden wir schließlich in der Dissertation von Walter.[11] Auch hier ließ sich bei multiplen Krebsen des Ileums direkte Herleitung von den Lieberkühnschen Drüsen festellen.

Die Fälle dieser Art ließen sich aus der Literatur noch um einige vermehren.

Nun zu dem letzten der Einzelorgane, an dem wir primäre Doppelkrebse zu besprechen haben: dem

Uterus.

Wir finden von Hofmeier[12] 2 Fälle sehr eingehend beschrieben; in dem ersten handelt es sich um eine 54jährige Frau. Der ganze obere Teil der Uterusschleimhaut ist mit zottigen, bis haselnußgroßen Auswüchsen bedeckt. Diese zeigen in den oberflächlichen Partieen Zellwucherung von

unbestimmter Struktur; in den tieferen Schichten findet man das typische Bild des Adeno-Carcinoms mit massenhafter kleinzelliger Infiltration des Zwischengewebes. Nach unten zu geht dieser Tumor in die übrige Schleimhaut allmählich über, welche verdickt ist und aus einer vielfachen Schicht von Plattenepithelien besteht. Diese dringen in soliden Zapfen in das unterliegende Gewebe und zeigen an einigen Stellen Verhornung. Hier besteht also ein typischer Plattenepithelkrebs. An der inneren Seite der vorderen Lippe liegt noch ein linsengroßes Knötchen vom Bau des reinen malignen Adenoms, welches wohl als Metastase des ersten Tumors zu deuten ist.

Der zweite Fall betrifft einen Uterus mit mehreren teils zerfallenen, polypös in die Uterushöhle hineinragenden Geschwülsten. Diese zeigen an den meisten Stellen den Charakter eines alveolären Drüsencarcinoms, an einer Stelle jedoch war die Struktur die eines reinen Plattenepithelkrebses mit Umwandlung der Oberflächenepithelien in große kubische und Plattenepithelien.

2 entsprechende Fälle sind noch von Kaufmann*) beobachtet, während von Klien**) ein gleichzeitiges Vorkommen von Drüsen- und Plattenepithelkrebs an der Portio berichtet wird.

Hierzu sei noch bemerkt, daß Herschel[13] aus

*) Nach Herschel.
**) Nach Herschel.

der Literatur elf Fälle zusammenstellen konnte, die als unabhängige Doppelkrebse des Uterus veröffentlicht waren, ohne daß jedoch in irgend einem von ihnen eine wirklich getrennte Entstehung positiv nachweisbar war.

Doppelte Primärkrebse in zwei paarigen Organen.

Von den doppelten Primärkrebsen in zwei paarigen Organen sollen zunächst die Mammakrebse besprochen werden.

Unsere Statistik weist zwei hierhergehörige Fälle auf.

Bei dem ersten von diesen handelt es sich um ein 25jähriges Mädchen, dessen Organe von Herrn Dr. Heidemann in Eberswalde dem Institut (Dez. 1901) mit folgender Krankengeschichte übersandt wurden:

1889 exstirpierte Dr. Heidemann der Patientin die linke Mamma wegen vorgeschrittenen Drüsencarcinoms. Der Tumor war etwa wallnußgroß; in seiner nächsten Umgebung befanden sich 2 linsen- bis haselnußgroße metastatische Knoten, die ausschließlich dem Gebiete der äußeren Haut angehörten.

Im nächsten Jahre kam Pat. wieder und klagte über Schmerzhaftigkeit in der rechten Brust. Alle 3 Lappen der Brustdrüse waren gleichmäßig verdickt; von einem lokalen Tumor war nicht das Geringste nachzuweisen, sodaß der Prozeß als eine

Entzündung der Mamma angesprochen werden mußte. Die Mamma wurde durch einen gut gepolsterten Verband ruhiggestellt, wonach in wenigen Wochen die Beschwerden völlig verschwanden. Im Dezember 1901 kam Pat. wieder und in der rechten Mamma befand sich ein gut haselnußgroßer circumscripter Tumor, der den Verdacht auf eine bösartige Neubildung erweckte. Die Mamma wurde exstirpiert, die Achselhöhle ausgeräumt. Es erfolgte zunächst glatte Heilung.

Nach einigen Monaten traten aber in der Umgebung der Narbe der rechten Brust kleine papulöse rötliche Bildungen auf, die den bei Amputation der linken Mamma vorhanden gewesenen Hautmetastasen auffallend glichen. Sie gehörten ausschließlich dem verschieblichen Gebiet der Oberhaut an und saßen entfernt von der Narbe. In den Drüsen der Achselhöhle fand sich keine Metastase. Die Zahl der kleinen Hautmetastasen nahm sehr schnell zu. Es wurde noch zweimal der Versuch gemacht, durch Entfernung großer Hautgebiete mit den darunterliegenden Weichteilen eine radikale Entfernung alles Carcinomatösen zu erreichen. Es bildeten sich aber nach jeder Operation — in Zwischenräumen von einigen Wochen — sehr schnell und massenhaft neue Knötchen der gleichen Art. Nach der letzten Operation traten solche auch noch am Abdomen, auf dem Rücken, am Hinterkopf sehr zahlreich auf, sodaß von weiterer operativer Behandlung Abstand

genommen werden mußte. Einige Zeit vor dem Exitus traten noch Unterleibsbeschwerden verschiedener Art in erheblichem Maße dazu.

Die Sektion ergab diffuse miliare bezw. submiliare Carcinomknoten im Peritoneum, sehr zahlreiche Hautmetastasen an Brust, Bauch, Rücken, Hinterkopf.

Die mikroskopische Untersuchung der exstirpierten rechten Mamma wurde im pathologischen Institut vorgenommen und ergab nun, daß dieselbe ebenfalls krebsige Stellen enthielt; aber nicht etwa in der Form eines oder mehrerer Recidive, sondern in Form einer zweiten primären krebsigen Degeneration, welche durch alle Stadien der Epithelwucherung: Bildung doppelter Reihen von Zellen um das Lumen; Dos-à-dos-Stellung der Epithelien um schmale gefäßführende Septa, Eindringen der Epithelzellen in das Bindegewebe, zu verfolgen ist.

Sehr bemerkenswert ist der zweite Fall, der von Herrn Prof. E. Grawitz dem pathologischen Institut übersandt worden ist:

Eine ältere Dame, Frau K., hatte an einer Mammilla das ausgesprochene Bild der Paget disease dargeboten. Das erkrankte Hautstück wurde exstirpiert. Später bildete sich um die Narbe herum ein Recidiv, das ebenfalls operativ entfernt wurde. Von beiden Operationen wurden mikroskopische Präparate zur Untersuchung an das Institut geschickt, dessen Chef die Diagnose einer primären

krebsigen Hautwucherung nebst Recidivs lediglich bestätigen konnte. Eine abermalige Erkrankung der Mamma machte deren totale Entfernung durch eine dritte Operation erforderlich. Die mikroskopische Untersuchung ergab nun in der Drüse unzweifelhafte Bilder eines typischen primären Drüsenkrebses mit Übergang in Scirrhus mammae.

Doppelseitiger Mammakrebs ist, wie aus verschiedenen Statistiken hervorgeht, gar nicht so selten. Billroth*) z. B. hat ihn unter 245 Fällen dreimal beobachtet, während die anderen Autoren noch höhere Prozentsätze nennen. Es handelt sich bei diesen Angaben fast ausschließlich um inoperable Fälle, bei denen natürlich über eventuelle Primärentstehung wenig zu eruieren ist. Daß die Brustdrüse zuweilen an mehreren Stellen zugleich erkrankt, steht fest. Im einzelnen Falle aber ist die Diagnose meist sehr schwierig. Die Verschiedenheit in der histologischen Struktur ist für die Beurteilung primärer Mammacarcinome mit großer Vorsicht zu verwerten, da bei den letzteren sehr häufig Übergänge von Carcinoma simplex zum tubulosum vorkommen, die sich auch in den infizierten Lymphdrüsen wiederholen können. Die Veröffentlichungen sind darum sehr spärliche. Ich möchte drei Fälle erwähnen, deren primäre Multiplicität jedoch auch noch vielfach angezweifelt wird.

---

*) Citiert nach Herschel.

Die erste findet sich in der Bucherschen Arbeit und betrifft eine Frau, bei der zuerst die linke Mamma wegen Drüsenkrebses mit Achseldrüsen-Metastasen entfernt wurde. Patientin blieb zunächst recidivfrei. 4 Jahre darnach bemerkte sie zuerst eine harte Geschwulst in der rechten Achselhöhle. 6 Jahre nach der 1. Operation wurde die linke Mamma wegen Carcinoms abgetragen. Beide Carcinome waren von gleichem Bau. Die histologische Untersuchung erwies nicht zur Genüge, daß in der 2. Mamma eine autochthone Entwickelung stattgefunden hatte. Mit Rücksicht darauf, daß der erste Krebs zellreich war und rasch wucherte, daß 4 freie Jahre zwischen erstem und zweitem Auftreten lagen, daß Haut und übrige Weichteile freigeblieben waren, obwohl bald nach der ersten Operation ein Hautrecidiv eingetreten war, hält Bucher den zweiten Krebs für eine primäre Neubildung im homologen Organ.

Mandry[14] hat den folgenden Fall beschrieben: Einer 43jähr. Frau wird ein apfelgroßer schnellwachsender Tumor der rechten Mamma mit rechtsseitigen Drüsenmetastasen entfernt. Nach 3½ Monaten neben einem Recidiv in der Operationsnarbe und kastaniengroßer Knoten in der linken Mamma nebst Schwellung der linken Achseldrüsen.

Mikroskopisch: rechts ein Carcin. simplex
links Carcin. von tubulärem Bau.

Von Michelsohn[15] ist ein Fall mitgeteilt, den

Küster beobachtete: 1/4 Jahr nach Exstirpation eines Tumors der r. Mamma mit Achseldrüsenmetastasen trat ein Recidiv in der Narbe und deren Umgebung auf. Gleichzeitig zeigte sich in der linken Mamma innen oben ein kleiner derber Tumor, sowie ein Knötchen oberhalb der linken Brustwarze und ein linksseitiger bohnengroßer Lymphknoten. Mikroskopisch war der erste ein Medullär-Krebs, der zweite ein zellreiches tubuläres Drüsenepithelkarcinom.

Küster hält in seinem Falle die gesonderte Primärentstehung für sicher. Mandry zweifelt sowohl in seinem wie in Küsters Fall eine primäre Multiplicität an.

Bei diesem so geringen Material glaube ich, daß meine beiden Fälle eine sehr willkommene Vermehrung der Casuistik darstellen.

Doppelter Krebs der Nebennieren ist nun noch rarer. Ich habe nur einen Fall gefunden, über den mir genauere Notizen nicht zur Verfügung stehen. Er ist von Carrière und Deléarde im Arch. de méd. expér. veröffentlicht unter dem Titel: Sur un cas d'épithélioma atypique symmétrique des capsules suprarenales.*)

Bezüglich der Nieren und Hoden kennen wir keine sicheren doppelseitigen Primärkrebse.

Über doppelte autochthone Ovarialcarcinome

---

*) Cit. nach Virchow-Hirsch Jahresbericht 1900. I.

sind einige Fälle bekannt. Auch hier muß man mit der Diagnose sehr vorsichtig sein, da für secundäre Infection auf dem Lymphwege resp. durch Implantation von Geschwulstpartikeln sehr günstige Bedingungen vorhanden sind. Sicher sind zwei Fälle primär entstanden, die dem Greifswalder Institut entstammen und von Robischon veröffentlicht wurden. In beiden Fällen konnte an jedem einzelnen Eierstock eine das Organ in allen Teilen gleichmäßig und gleichzeitig durchdringende atypische Wucherung nachgewiesen werden, die bei einem metastatischen Prozeß niemals gefunden wird.

Primärkrebse in verschiedenen Organen.

Eine reichere Casuistik treffen wir aber wiederum, wenn wir die Primärkrebse in verschiedenen Organen betrachten.

Eigne Beobachtungen.

1. Einen ungemein klar liegenden Fall von doppeltem Primärkrebse habe ich hier zu untersuchen Gelegenheit gehabt. Im März 1902 erhielt das pathol. Institut von außerhalb die Organe einer Sektion mit folgendem Befunde:

Am Oesophagus besteht ein ziemlich umfangreiches Krebsgeschwür mit wallartigen z. T. papillären Rändern, welches 6 cm oberhalb der Cardia beginnt und sich mindestens 8 cm nach oben erstreckt. Frische Untersuchung ergiebt massenhafte große, zu Verhornung neigende Plattenzellen.

Der Magen zeigt an der kleinen Curvatur ein kraterförmiges, markstückgroßes Geschwür, und von hier ausgehend eine umfangreiche Krebsinfiltration der Magenwand. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt, daß der Tumor kurze Cylinderepithelzellen enthält.

2. Der folgende Fall betrifft die Organe eines 84jährigen, in der hiesigen Med. Klinik verstorbenen Mannes, dessen Sektion am 28. Juli v. Jahres von Herrn Professor Grawitz gemacht wurde:

Der unterste Abschnitt des Oesophagus läßt nach Entfernung der Brustorgane auf 8 cm Länge eine walzenförmige, sehr derbe Stelle von $2^1/_2$—4 cm Dicke durchfühlen. Oberhalb dieser Stelle besteht keine Erweiterung oder Wandverdickung. Die Schleimhaut des Oesophagus ist hellgrau, zart. An der derben Stelle verengt sich die Speiseröhre so, daß man nur den kleinen Finger durch die Striktur hindurchstecken kann. Am Anfang der walzenförmigen, vorwiegend der hinteren Oesophaguswand angehörenden Krebsgsschwulst liegt ein kleines Divertikel von 1 cm Tiefe. Die Schleimhaut der vorderen Oesophaguswand ist in ihrem Verlauf durch die Strikturstelle äußerlich intakt, weich, mit einigen Querfalten versehen. Bei vorsichtigem Betasten fühlt man dicht unter der Oberfläche kleine weiche, linsenförmige Krebsknötchen. Im untersten Ende der Striktur beginnt schon die graue Magenschleimhaut. Der Krebsknoten, der etwa $^2/_3$ des

Umfanges des Oesophagus einnimmt, zeigt eine flache ulcerierte graugrüne brandige Rinne, welche auf dem in der Mittellinie hinten angelegten Schnitte 6 cm Länge, 5—8 mm Breite hat.

Die Nieren sind stark hyperämisch, zeigen etwas Schrumpfung und glatte Atrophie.

Die rechte Niere enthält neben metastatischen Knoten des Oesophagustumors eine Struma suprarenalis, welche infiltrativ gewachsen ist und einen zweiten Primärtumor darstellt.

Der Oesophagustumor ist ein Plattenzellencarcinom, welches in der rechten Niere, sowie in der Pleura Metastasen gemacht hat.

3. Ein dem erstbeschriebenen Falle analoger findet sich unter dem 4. November 1899 verzeichnet: Die Organe eines 52jährigen Mannes weisen neben einem Cancroid des Oesophagus, welches an der Kreuzungsstelle der Speiseröhre mit dem linken Bronchus liegt, einen Fungus ventriculi auf, der mikroskopisch ein Cylinderzellencarcinom ist.

Auch die Litteratur enthält eine relativ beträchtliche Anzahl entsprechender Fälle, von denen zuerst 2 erörtert werden sollen, die alle für die primäre Multiplizität geforderten Kriterien erfüllen und als Schulfälle gelten können.

Der erste ist von Cordes[17] beschrieben: bei einer an Krebscachexie zu Grunde gegangenen Frau ergab die Sektion einmal einen primären Magentumor vom typischen Bau des Adeno-

Carcinoms. Dieser Tumor hatte eine Metastase im Magen und im Körper des 12. Brustwirbels hervorgebracht, ferner zahlreiche Metastasen im großen Netz, im Peritoneum und in den retroperitonealen Lymphdrüsen, die alle den Bau der Muttergeschwulst zeigten.

Dazu fand sich ein Plattenzellenkrebs des rechten Fußes. Dieser hatte in einer Inguinaldrüse derselben Seite eine Metastase gemacht, deren Zellen denselben Typus zeigten, wie er selbst.

Die zweite der erwähnten Beobachtungen rührt von Fränkel-Hamburg her und wurde von ihm im Januar 1901 in der Sitzung der biologischen Abteilung des Hamburger Ärzte-Vereins demonstriert: Ein Carcinom der Flexura coli dextra bestand neben einem Carcinom der linken Mamma. Das erstere hatte in der Lunge und im Gehirn, das zweite in der Leber, beide in der Schilddrüse Metastasen gemacht.

Ein Adeno-Carcinom des Magens, mit einem Cancroid der Portio vaginalis vergesellschaftet, beschreibt v. Hansemann,[18] während O. Israel[19] ein Cancroid des Pankreaskopfes neben Zylinderepithelkrebs der Gallenblase beobachtet hat.

Den französischen Autoren Lannois und Courmont[20] verdanken wir die Beschreibung eines Plattenepithelkrebses des Oesophagus, neben dem ein Zylinderzellencarcinom des Duode-

nums bestand. Gleichfalls von französischer Seite stammt die folgende Beobachtung: Bard[21] sah am selben Individuum einen Plattenepithelkrebs am Collum uteri und einen Zylinderzellenkrebs des Pankreas.

In der Grünfeldschen Arbeit[22] finden wir außerdem einen von Hofbauer[23] beschriebenen Fall angegeben, bei dem ein Plattenepithelkrebs der Cervix mit einem Carcinoma villosum cylindroepitheliale beider Tuben einherging. Unter den vier Fällen von Plattenepithelkrebs der Gallenblase, die Deetz[24] untersuchte, bestand in einem noch ein primäres Zylinderepithelcarcinom des Mastdarms.

Aus der Heidelberger Klinik teilt Nehrkorn zwei Multiplizitäten mit:

Die eine betrifft eine 58jährige Frau mit einem Scirrhus mammae und einem malignen Adenom des Uterus; die andere einen 62jährigen Mann mit einem Zottenkrebs der Blase, der zunächst kauterisiert, 3/4 Jahr später nach Auftreten eines Recidivs ausgiebig exstirpiert wurde. Ein Jahr darnach entwickelte sich ein typisches, verhornendes Plattenepithelcarcinom am Anus.

Um 5 Fälle hat Beadles[25] das einschlägige Material vermehrt:

1. Drüsenkrebs der Brust neben einem Cancroid des Uterus.
2. Scirrhus mammae neben einem Cancroid der Scheide.

3. Drüsenkrebs der Brust neben einem Cancroid der rechten Orbita.
4. Scirrhus mammae neben einem Carcinom der Cervix uteri.
5. Cancroid des Rachens neben bösartigem Nierenadenom.

Aus den älteren Mitteilungen erwähne ich mehrere in der Arbeit von Schimmelbusch zusammengestellte Fälle: ein Talgdrüsenkrebs am Augenlid kombiniert mit einem Zylinderepithelcarcinom des Rectums, den Kaufmann beschrieb; ein Plattenepithelkrebs der Cervix neben einem Zylinderepithelkrebs der Flexura coli sinistra mit schleimiger Entartung, von Beck mitgeteilt.

Ein Cancroid der Zunge fand sich gepaart mit einem Zylinderepithelkrebs des Jejunums. (Israel-Abesser), und von Michelson schliesslich wurde ein Cancroid des Nasenwinkels mit einem Drüsenkrebs der Mamma beobachtet.

Auf eine Kombination zweier Krebsformen in ein und demselben Tumor und zwar bei einem Carcinom der durch Steine veränderten Gallenblase, hat zuerst Ohloff in seiner im Greifswalder pathologischen Institut angefertigten Dissertation aufmerksam gemacht. Seitdem ist eine Reihe ähnlicher Fälle von kombiniertem Cancroid und Zylinderzellenkrebs der Gallenblase beschrieben worden. Ins gleiche Gebiet gehört der

von Kaminski (Diss. Pathol. Inst. Greifswald, 1897) beobachtete primäre Lungenkrebs mit verhornten Plattenepithelien. Mikroskopisch ließ sich der Ausgang der Neubildung von der Schleimhaut der großen Bronchien nachweisen. Es fanden sich ausgezeichnete Krebsnester mit langen schlanken Zylinderzellen und in denselben Zellenhaufen alle Übergänge zu vollständig verhornten Plattenepithelzellen. K. erinnert daran, daß solche Epithel-Metaplasieen, wie sie die Grundlage für die Entstehung derartiger Tumoren sind, besonders bei chronischen Entzündungen und syphilitischen Erkrankungen der Schleimhaut angetroffen werden. Auf dieses Kapitel will ich hier nicht weiter eingehen.

Über das folgende Gebiet finden wir in den Arbeiten über doppelte Primärtumoren nur wenig angegeben: ich meine die Kombination von Carcinom mit gutartigen Geschwülsten. Es ist verständlich, daß eine Statistik, die 20 Jahrgänge umfaßt, ein ziemlich ausgiebiges Material zu dieser Gruppe liefern mußte. Meine 36 Fälle verteilen sich folgendermaßen: Mit Myomen fand sich der Krebs 18 mal gepaart; alles waren Uterus-Myome; mit Fibromen zweimal, mit Lipomen, Angiomen und gutartigen Nebennierenstrumen gleichfalls je 2 mal und dreimal mit Papillomen. Einmal

fand ich ein Psammom und 10 mal Schleimhautpolypen verschiedener Art neben Carcinom. Hierunter bestand in vier Fällen dreifache Primärbildung an demselben Individuum: Bei einer 69jähr. Frau neben Carcinom ein verkalktes Uterus-Myom und ein Psammom, der Dura ansitzend; bei einer 56jähr. Frau ein Portio-Carcinom, ein Angiom der Leber, sowie ein submucöses Lipom des Dünndarms. An den Organen einer 50jähr. Frau ließen sich ein intraparietales Fibromyom des Uterus und mehrfache Nierenlipome nachweisen, während das linke Ovarium krebsig entartet war. Eine 41jähr. Frau betrifft der vierte Fall: Gepaart mit einem interligamentären und mehreren intramuralen Myomen des Uterus ergab sich Polypenbildung im Endometrium und ein Carcinoma planum des Magens.

Hiernach sind es nur zwei Geschwulstformen, die ich in zahlreicheren Fällen mit Krebserkrankungen kombiniert gefunden habe: die Myome der Gebärmutter und die Schleimhautpolypen. Alle anderen Arten der gutartigen Tumoren bestehen so selten mit Carcinomen zusammen, daß es den Erfahrungen der Pathologie strikt zuwiderlaufen würde, beide als durch gleichartige parasitäre Einflüsse entstanden zu betrachten.

Was die Schleimhautpolypen angeht, so sind sie uns ja bei chronisch-entzündlichen Veränderungen besonders des Darms und der Uterusschleim-

haut eine geläufige Erscheinung. Der Reiz, der die Polypen entstehen läßt, bereitet auch dem Carcinom des Darmtraktus oder des Endometriums den Boden. Und, wie im Vorhergehenden bereits gesagt wurde, sehen wir nicht so selten einen oder mehrere Polypen in Carcinomwucherung übergehen. Auch hier spielen, wie bei den meisten Arten der Hautkrebse, Bacterien eine Rolle. Doch auch hier nur im gleichen Sinne wie dort: sie leiten einen Wucherungsprozeß ein, der dann in Krebsbildung übergeht. Niemals liegt in ihnen die Noxe selbst. An eine gemeinsame Ätiologie des Carcinoms und der Polypenentwickelung zu denken, geben diese Fälle keinen Anlaß.

Das häufigste Zusammentreffen findet sich nun zwischen Krebsen und Myomen des Uterus. Dem Prozentsatz meiner Statistik entsprechen die Angaben der Litteratur, die besonders von Seiten der Gynäkologen sehr bereichert worden ist. Genaueres kann man in den gynäkologischen Lehrbüchern nachlesen. Nur ein Fall, über den Borst im 44. Band der Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäkologie referiert, sei wegen seiner Merkwürdigkeit kurz wiedergegeben: An einem Uterus fanden sich: ein Plattenzellenkrebs der Portio, mehrere Kugelmyome an den Kanten des Uterus, doppelseitige Adenomyome der Tubenwinkel und endlich Heterotopie von tubulösen Drüsen in den Lymphdrüsen der Regio iliaca. Es lag sehr nahe,

die Ursache dieser Geschwulstanhäufung in einer Entwickelungsstörung des Wolffschen Organs zu sehen; doch ließ sich der Befund an den Tuben-Adenomyomen nur aus einer Beteiligung des Müllerschen Ganges erklären.

Geuer*) hat eine Statistik über 56 Fälle zusammengestellt, bei denen am selben Uterus Carcinom- und Myom-Entwickelung vorhanden war. Uterusmyome sehen wir nun aber so häufig, daß ihr Zusammentreffen mit Carcinomen anderer Organe, auch wenn eine ganze Reihe solcher Fälle vorhanden ist, uns den Gedanken an eine gemeinsame parasitäre Ursache beider Geschwulstarten keineswegs nahelegen kann. Und hinsichtlich der Beobachtungen über Krebs und Myom am gleichen Uterus meine ich, daß wir, solange uns eine bewiesene Erklärung nicht zu Gebote steht, mit der Annahme einer angebornen Disposition der Gebärmutter für Tumorenbildung noch weiter kommen, als mit dem Glauben an einen oder mehrere Universalparasiten. Die Wucherungsfähigkeit des Uterus ist ja auch innerhalb der physiologischen Grenzen eine enorme.

Wir kommen zu der Kombination von Carcinom mit Sarkom. Ich fand in unseren Protokollen nur zwei Fälle.

---

*) Centralbl. für Gynäk. 18. Jahrg. S. 341. Citiert nach Herschel.

Struma suprarenalis einer Niere, Myosarcom des Magens.

Die von Herrn Sanitätsrat Dr. Hellwig in Neu-Strelitz im November 1901 dem pathologischen Institut übersandten Organe — Leber, Magen, linke Niere — stammten von der Sektion eines fünfzigjährigen Mannes, der nach kurzem Krankenlager unter Fieber und Ikterus gestorben war. Magenbeschwerden hatten seit ca. einem halben Jahr, stärkere Beschwerden und Gelbfärbung seit ca. sieben Wochen bestanden. Der Verdacht auf einen Leberabscess hatte Dr. H. zur Eröffnung der Bauchhöhle veranlaßt, welche multiple Knoten in Leber und Magen ergeben hatte.

Bei der Sektion fand sich dann noch ein Nierentumor links.

Die Untersuchung der Organe ergiebt nun, daß ein kugeliger Tumor von der Größe eines Billardballes das obere Drittel der linken Niere einnimmt. Die Capsula albuginea zieht über den Tumor fort, nach dem Nierengewebe hin ist vielfach keine Kapsel zwischen Geschwulst und Niere wahrzunehmen. Der Durchschnitt der Geschwulst ist fächerig, da bindegewebige Septa von der Kapsel bis tief zum Zentrum der Geschwulst hinziehen und größere und kleinere Läppchen davon abteilen; viele zentrale Lobuli sind schwefelgelb, andere braunrot, die an die Niere anstoßenden rosa oder graurot, sehr weich. Die Leber ist sehr vergrößert, durch die Ober-

fläche sieht man aus dem ikterischen orangegelben Lebergewebe viele weiche graurote Geschwulstknoten flach hervorragen, die von kleinsten Knötchen bis Hühnereigröße variieren. Außen am Magen sitzt an einem kurzen rundlichen Stiele von ca. 8 mm Durchmesser ein ziemlich derber Tumor an, welcher eine etwas abgeplattete Gestalt und die Größe einer Kastanie hat; er ist von der Serosa überzogen und fühlt sich höckrig an, als wenn er aus erbsengroßen Knollen zusammengesetzt wäre. Der Durchschnitt zeigt fasciculären Bau, rötlich-graue Farbe, weit derbere Konsistenz, als die markig weichen Tumoren der linken Niere und der Leber.

Mikroskopisch erweist sich der Nierentumor als eine Primärgeschwulst, die ihrem Bau nach unzweifelhaft von abgesprengtem Nebennierengewebe ausgegangen ist, das in ein malignes Wachstum überging.

Ganz anders der außen am Magen ansitzende Tumor. Er ist ein Spindelzellensarkom, welches als ganz unabhängig von dem ersten Tumor entstanden aufzufassen ist. Aus den mikroskopischen Präparaten sieht man dem Typus der Myome entsprechend Felder mit längsgetroffenen spindelförmigen und solche mit quergetroffenen rundlichen starkgefärbten Kernen miteinander abwechseln, die längsgetroffenen Zellzüge verzweigen sich vielfach gabel- und strahlenförmig und schließen die quergetroffenen Bündel zwischen sich ein. Die Kerne

sind überall so reichlich, daß man bei starker Vergrößerung einen neben dem andern liegen sieht. Hierdurch gewinnt die Geschwulst einen bösartigen Charakter, obgleich die Zellen im allgemeinen noch gut charakterisierte Muskelzellen und nicht indifferente Sarkomzellen sind. Das Bindegewebe, das größere Gruppen von Zellfeldern voneinander trennt, hat fibrillären Charakter, ist von interstitieller Entzündung ziemlich frei und relativ gefäßreich.

Nach Sitz und makroskopischem Aussehen ist die zweite Geschwulst wahrscheinlich als ein ursprünglich nahe der Serosa gelegenes Myom der Magenwand aufzufassen, welches später bei stärkerem Wachstum polypenartig hervorgewuchert ist Jedenfalls ist es zur Zeit ein sehr zellenreiches Sarkom und kein Myom mehr.

Sehr bemerkenswert ist, daß sich in der Leber neben Knoten, welche in Form, Fettgehalt, Anordnung der Zellen mit dem Nierentumor übereinstimmen und als Metastasen desselben zu deuten sind, auch mehrere bohnengroße Tumoren fanden, welche sich bei mikroskopischer Untersuchung als Metastasen der Magengeschwulst erwiesen. Dadurch ist die Bösartigkeit des Magentumors gänzlich außer Frage gestellt, während zugleich sämtliche Kriterien für die primäre Multiplizität der bösartigen Tumoren erfüllt werden.

In dieser Hinsicht gleicht unserem Falle der von Kretz[26] mitgeteilte: Es bestanden bei einem

Individuum ein Endotheliom der Dura mater und ein ulceriertes Oesophagus-Carcinom; beide Geschwülste hatten im rechten Femur Metastasen gemacht, das Endotheliom außerdem in der rechten Großhirnhemisphäre.

Weiter füge ich hier die Veröffentlichung von Walter an, bei der ein Carcinom des Oesophagus mit einem Spindelzellensarkom des Magens vergesellschaftet war. Ebenfalls bei Walter finden wir eine Frau erwähnt, bei der sogar eine verschiedenartige Neubildung in zwei symmetrischen Organen vorhanden war: der Patientin wurden beide Brüste wegen maligner Tumoren amputiert. Die histologische Untersuchung zeigt auf der einen Seite einen Scirrhus; auf der andern Seite ein Angiosarkom. Auch der folgende Fall ist der Walterschen Arbeit entnommen: die Sektion einer 78jähr. Frau, die im Augusta-Hospital zu Köln gestorben war, ergab neben einem ausgesprochenen Drüsenkrebs des Pankreaskopfes multiple primäre Angiosarkome der Leber.

Ich erwähne ferner zwei Mitteilungen von Beadles, bei deren erster es sich um ein Uterus-Carcinom kombiniert mit einem Sarkom der rechten Brust handelte, während bei der zweiten ein Brustkrebs neben einem Hautsarkom der Leistengegend bestand.

Ein gemeinsames Auftreten von einem Epi-

theliom und einem Spindelzellensarkom, welches Schiller[27]) beschrieb, zeigt zugleich, wie schwierig bei solchen Tumoren die Diagnose sein kann: einem 62jährigen Manne wurde zuerst ein von der rechten Epiglottiskante ausgehender Tumor entfernt, der in der Tiefe den Bau eines Spindelzellensarkoms zeigte, während zugleich auch das Epithel atypisch gewuchert war. Ein halbes Jahr später wurde demselben Manne eine von der linken Seite des Zungengrundes ausgehende Geschwulst, zusammen mit doppelseitigen Halsdrüsenmetastasen exstirpiert. Dieser Tumor war ein verhornendes Epitheliom. Die rechtsseitigen Drüsen zeigten mehr krebsigen, die linken mehr sarkomatösen Bau.

Große Ähnlichkeit hiermit zeigt die Veröffentlichung von Schell:[28] Nach Exstirpation eines vom Ligam. ary-epiglotticum ausgehenden Sarkoms kam schnell wieder eine Geschwulst zum Vorschein, die von der hinteren Wand des Larynx entsprang und mittels Laryngotomie entfernt wurde. Diese zweite Geschwulst war mikroscopisch ein Carcinom.

Schell beschreibt weiter ein scirrhöses Carcinom der Mamma, welches bei einer 72jähr. Frau zusammen mit einem Spindelzellensarkom des rechten Ovariums gefunden wurde.

In neuester Zeit wurde die Casuistik durch die Arbeit von Nehrkorn bereichert. Von seinen beiden Fällen betrifft der erste eine 65jähr. Frau mit einem Carcinom der Mamma neben einem

Sarkom der Vagina; der zweite Fall weist neben einem Melano-Sarkom des Rectums mit multiplen Metastasen in Lymphdrüsen und inneren Organen ein typisches noch im Anfangsstadium befindliches Drüsencarcinom des Uterus auf.

Ein Seitenstück zu dem erwähnten Kretzschen Falle finden wir bei Grünfeld: Die Sektion einer 30jähr. Frau ergab neben einem Gallertkrebs des Rectums mit Metastasen am Magen ein Epitheliom der Dura mater; und Deetz sah zusammen mit einem typischen Portio-Carcinom eine enorme Geschwulst des linken Ovariums, die auch auf den rechten Eierstock übergegriffen hatte und sarkomatösen Bau zeigte.

Nun zu den extrem seltenen Fällen, bei denen in einer einzigen Geschwulst carcinomatöse und sarkomatöse Wucherung zu finden ist. Ich bin in der Lage, die Statistik dieser sehr spärlich beobachteten Geschwulstform um einen zu bereichern.

Am 14. Januar v. Js. wurde in unserm Institut die Sektion einer 44jährigen, zum Skelett abgemagerten Frau gemacht, welche in der hiesigen Frauenklinik untersucht und wegen eines anscheinend hinter dem Magen gelegenen, vermutlich dem Pankreas angehörenden cystischen Tumors auf die chirurgische Klinik verlegt worden war.

Es fand sich eine außen am Magen ansitzende, mit ihm, mit dem Darm, dem Netz, der Gallenblase und der Leber verwachsene faustgroße Geschwulst,

welche central jauchig erweicht war und eine Perforationsöffnung in den Magen hinein enthielt, die sich 8 cm vom Pylorus entfernt an der hinteren Wand befand. Außen an dem faustgroßen Tumor sieht man eine Reihe markiger Geschwulstknoten, die noch nicht zerfallen sind und ein ausgesprochenes Krebsgewebe zeigen. Zwischen der Perforationsöffnung und dem Pylorus, von jedem 4 cm entfernt, liegt ein kirschgrosser, in den Magen vorspringender Knoten, welcher an der Kuppe die Öffnungen von zwei Fisteln enthält, die in die erweichte Geschwulstmasse hineinführen. Eine Metastase, die sich am Zwerchfell befindet, hat die Struktur eines reinen Spindelzellensarkoms.

Der wegen der vorgeschrittenen Verjauchung für die Untersuchung äußerst schwierige Fall läßt kaum eine andere Deutung zu, als daß sich der Magentumor aus zwei verschiedenen Geschwulstarten zusammengesetzt, deren eine sich zu einem Carcinom entwickelt hat, während die andere die Struktur eines Spindelzellensarkoms darbietet.

Vielleicht handelt es sich um ein angeborenes, polypenartig gestaltetes Gebilde, welches neben adenomatösen Abschnitten solche spindelzelligen Bestandteile enthalten hat, wie sie später sich zu Myosarkomen entwickeln.

Wie zu erwarten stand, wies auch die Literatur nur ganz vereinzelte Analoga auf. Zuerst sei ein Fall erwähnt, der ebenfalls aus dem Greifswalder

pathologischen Institut hervorgegangen ist und von Füchte[29] veröffentlicht wurde:

Die linke Nebenniere war in einen Tumor aufgegangen, der zahlreiche Metastasen in der rechten Niere, in den Lungen, in der Milz, im Zwerchfell und dem Magen gemacht hatte. Mikroskopisch zeigten die einzelnen Abschnitte des Haupttumors an den gefärbten Präparaten große Verschiedenheiten.

Die meisten Partieen erscheinen als ein mehr oder minder zellenreiches Binde- oder Narbengewebe oder fibromusculäres Gewebe. Ganz abweichend sehen einige Schnitte aus, die aus der Wandung des Nierenbeckens von der Stelle genommen sind, wo die Geschwulst gegen dasselbe vordringt. Hier stößt man an einer Stelle auf einen circumscripten Knoten von außerordentlich starkem Zellenreichtum, der sich sofort als ein von der Nebenniere ausgehender Teil erweist. Man sieht große polygonale Zellen dicht aneinanderliegen und teilweise zu Reihen geordnet. Die Zellreihen sind durch Kapillaren oder größere Blutgefäße voneinander geschieden. Den Endothelien der Kapillaren sitzen die großen kubischen Geschwulstzellen direkt an. — Diesen Knoten umgiebt ein sehr derbes, verhältnismäßig zellarmes Gewebe in konzentrischer Faserlage. In den Spalten dieser derben Bindegewebszüge liegen wiederum Reihen von polygonalen typischen Nebennierenzellen. Auch in der Nachbarschaft findet

man eine Reihe von Spalten mit ähnlichen Zellen angefüllt. Mit der starken Vergrößerung gelingt es, auch in den anderen Teilen des Tumors kleine Alveolen mit zwei oder drei Epithelzellen aufzufinden, wodurch die Geschwulst einen deutlichen krebsigen Charakter erhält.

Bei der Untersuchung der peripherischen Teile des Tumors sieht man, daß er die Nierenkapsel durchbrochen hat und in das umliegende Fettgewebe eingedrungen ist. Diese jüngsten Teile der Geschwulst zeigen nun unzweifelhaft Sarkomstruktur. Man findet hier runde oder spindelförmige Zellen mit geringer Interzellularsubstanz, dicht nebeneinanderliegend, welche die Maschen des Fettgewebes durchsetzen bezw. substituieren. Das Lumen der Blutgefäße ist viefach völlig von schlanken Spindelzellen ausgegossen, während die Gefäßwandungen gänzlich intakt sind.

Von den Metastasen zeigen die in der rechten Niere und in der Milz sowie in den Lungen den Charakter eines Fibrosarkoms, während die Metastasen im Zwerchfell einen ausgesprochenen krebsigen Typus aufweisen.

Füchte kommt zu dem Schluß, daß sein Tumor eine Mischgeschwulst darstellt, bestehend aus Nebennierengewebe und aus fibromyosarkomatösem Gewebe, dessen Matrix sich allerdings nicht mit Sicherheit eruieren läßt, die sich aber durch den Bau ihrer Metastasen in ihre Componenten zergliedert.

Ein primäres Sarkocarcinom des Pankreas beschreibt Michelsohn.[30]

Der Kopf des Organs ist in einen etwa faustgroßen kugeligen Tumor verwandelt und von Fettgewebe umhüllt, die hintere Magenwand in der Nähe des Pylorus mit dem Tumor verwachsen. Der Durchschnitt der Geschwulst zeigt eine gelbweiße bis gelbrote Farbe und ist von kleinen Hohlräumen, sowie von Herden erweichten nekrotischen Gewebes durchsetzt. Mittelstück und Schwanz des Pankreas sind reichlich von Fett durchwachsen, enthalten aber noch intaktes Drüsengewebe. Dazwischen finden sich mehrere Knoten bis zu Haselnußgröße, von festerer Konsistenz und glatter Schnittfläche.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt in den an die Magenwand anstoßenden Partieen ein äußerst zellreiches Gewebe mit spärlichen Bindegewebselementen. Die Zellen liegen unregelmäßig in Haufen bei einander und zeigen verschiedene Größe und Gestalt. Die meisten sind groß und von rundlicher Form. Im Schwanzteil kann man die eben beginnende Geschwulstentwicklung verfolgen. Die Drüsenacini sind noch deutlich zu erkennen; man bemerkt eine atypische Wucherung des Epithels, mit der eine echt sarkomatöse Entartung Hand in Hand geht. In der Peripherie des Tumors ist das Bindegewebe ziemlich reichlich entwickelt. Es besteht aus langgestreckten spindelförmigen Zellen, die an ihren zugespitzten Enden kontinuierlich in-

einander übergehen und, in verschiedenen Richtungen sich kreuzend, Alveolen bilden, in denen große rundliche Geschwulstzellen mit relativ großem Kern liegen.

Michelsohn hält sich für berechtigt, den Tumor als Carcinoma sarkomatodes zu bezeichnen.

Fünf Fälle seien zum Schluß erwähnt, die neben zwei gesondert entstandenen malignen Tumoren noch eine weitere gut- oder bösartige Geschwulstbildung aufwiesen. Herschel beobachtete an den Organen eines 59jähr. Arbeiters ein Plattenepithelcarcinom des Oesophagus, dazu einen Cylinderzellenkrebs des Magens von typischem Bau, während subserös am Dünndarm ein Tumor saß, der mikroskopisch zunächst an ein Myom erinnerte, bei näherem Studium aber mehr sarkomähnliche Struktur zeigte. Herschel läßt die Diagnose unbestimmt. Ferner ist die Haut bis zum Beckengürtel mit zahlreichen kleinen Warzen besetzt, die sich mikroskopisch als durchaus gutartig erweisen.

Niebergall[31] beschrieb ein Carcinoma epitheliale papillare bei gleichzeitig bestehendem Fibrosarkoma reticulocellulare polyposum an demselben Uterus, der ferner ein Myom und einige Schleimhautpolypen enthielt.

In der Arbeit von Walter fand ich die beiden folgenden Mitteilungen:

1. Einer 55jähr. Virgo wurde das rechte Ovarium

wegen eines Adenokystoms entfernt. 7 Jahre darauf traten Blutungen aus dem Uterus auf. Zugleich wurde ein Carcinom der linken Brustdrüse konstatiert und die Mamma alsbald amputiert. Mikroskopisch ergab sich ein kleinzelliger scirrhöser Krebs, dessen Stroma stellenweise stark hyalin degeneriert war. Nach einem Vierteljahre wurde die Gebärmutter wegen Carcinoms exstirpiert. Es fand ich ein Zylinderepithelkrebs des Cavum uteri, dessen Umgebung z. T. kleinzellig infiltriert war.

Nach Walter liegt hier eine ausgesprochene Disposition des gesamten Genitalapparates für carcinomatöse Erkrankung vor. Er glaubt, daß auch das Adenokystom nur das adenomatöse Stadium eines Carcinoms war.

2. Bei einem 70jähr. Mann, der unter der Diagnose „Idiotie und Epilepsie“ 9 Jahre in einer Irrenheilanstalt zugebracht hatte, ergab die Sektion: Lipomyosarkom beider Nieren, Zylinderepithelkrebs des Magens, zwei Psammome oder Psammosarkome im rechten und linken Seitenventrikel des Gehirns.

Auch der durch Becker[32] mitgeteilte Fall gehört endlich noch hierher: Bei einem 59jähr. Arbeiter, dem 26 Jahre vorher ein Ulcus rodens entfernt wurde, fand sich ein Cancroid, das die ganze rechte Ohrmuschel zerstört hatte und angeblich 12—13 Jahre bestand. Eine histologisch ganz gleichartige Geschwulst, die 3 Monate

bestehen sollte, saß am rechten oberen Lide, während ein gut gänseeigroßes Melanosarkom sich im Laufe der letzten Jahre auf der rechten Wange aus einem Pigmentflecke gebildet hatte; außerdem wies die Kopfhaut eine pigmentierte, eine weiche Warze und mehrere kleine cavernöse Angiome auf, die Gesichtshaut zahlreiche Sommersprossen und Acnepusteln.

So spärliche Beobachtungen nach der positiven Seite hin, verglichen mit den zahllosen negativen, können hinsichtlich der gemeinsamen parasitären Genese der Tumoren nur die Bedeutung haben, daß sie uns als Ausnahmen die Regel bestätigen.

Ich weiß, daß ich nicht sämtliche bisher veröffentlichten Fälle von multiplen Primärcarcinomen durchgegangen bin.

Das Material verteilt sich auf etwa 25 Jahre und ist durch deutsche und auch relativ viele ausländische Fachzeitschriften derartig verstreut, daß bereits Schimmelbusch in seiner sehr eingehenden Arbeit sagt: es wäre ihm nicht gelungen, alle einschlägigen Fälle zu sammeln. Andere Multiciplitäten, die durch Implantation oder Metastasenbildung am leichtesten zu erklären sind, schließen z. T. eine gesonderte Entstehung der Tumoren nicht absolut aus.

Einen sicheren Überblick über das Verhältnis der multiplen zu den in der Einzahl auftretenden Krebsen können wir aber sicher durch unsre Be-

trachtungen gewinnen. Und auf Grund dieses Verhältnisses muß man den Schluß ziehen, daß auf alle Fälle die primäre Multiciplität der Krebse, resp. das gemeinsame Vorkommen von Krebs mit andern gut- oder bösartigen Geschwülsten eine große Seltenheit bleibt. Auffällig ist, daß die im allgemeinen für Krebs am meisten prädisponierten Organe in ihrer Neigung, multipel zu erkranken, untereinander sehr starke Unterschiede zeigen. Es bleibt aber auch bei den noch am meisten zu mehrfachem Krebs veranlagten Organen die Multiplicität im Vergleich zu der Zahl ihrer krebsigen Erkrankungen überhaupt enorm selten. Zwei größere Statistiken bestätigen das: Belliger*) fand in dem Material, das im Zeitraum von 10 Jahren im Züricher pathol. Inst. zur Beobachtung kam und 4325 Leichen umfaßte, 235 Carcinomen, d. h. 8%. Hierunter war kein Fall von doppeltem Primärkrebs.

Török und Wittelshofer**), welche die Protokolle von 72000 im pathologischen Institut zu Wien secierten Leichen (1816—79) untersuchten, haben in ihrer statistischen Zusammenstellung unter 366 Mamma-Carcinomen ebenfalls keinen primären Doppelkrebs nachweisen können.

Wir können aus diesen Tatsachen mit Recht folgern, daß eine Identität zwischen den Agentien, die die verschiedenen Geschwülste hervorrufen,

*) Citiert nach Grünfeld.
**) Citiert nach Herschel.

nicht bestehen kann; und alle die Experimente, die uns von der gelungenen Züchtung eines Parasiten melden, der im Tierkörper Tumoren von verschiedener Struktur hervorzurufen vermag, stehen im schroffen Gegensatz zu den tatsächlichen Erfahrungen. Vielleicht wird man später auch parasitäre Geschwülste kennen, ohne daß sämtliche Geschwülste parasitären Ursprungs zu sein brauchen. Soll die Theorie nicht zu entgegengesetzten Schlüssen kommen als die Praxis, so muß jedes Generalisieren bei den Forschungen über die Entstehung der Geschwülste unterlassen werden. Im Besonderen haben wir, meine ich, beim Carcinom nach den Erfahrungen der Praxis keinen Grund, uns für die parasitäre Theorie zu engagieren. In der konstituierenden Sitzung des „Comités für Krebsforschung“ sprach der Vorsitzende in seiner Eröffnungsrede den Satz aus: Die Theorie von der parasitären Natur der Krebserkrankungen ist die einzige, welche mit den Tatsachen der Beobachtung und mit den heutigen biologischen Anschauungen in genügender Übereinstimmung steht. v. Leyden folgert dann weiter: Ist der Krebs parasitären Ursprungs, so gehört er damit zu den vermeidbaren Krankheiten.

Viele hervorragende Ärzte denken wie er.

Auf der andern Seite steht eine Reihe von Forschern, die eine parasitäre Entstehung des Krebses für völlig ausgeschlossen halten und den grossen Aufwand an Zeit und Arbeitskraft beklagen,

den die Suche nach dem parasitären Krebserreger schon verschlungen hat und gegenwärtig noch ständig absorbiert. Manches scharfe Wort von der Vernachlässigung der exakten wissenschaftlichen Forschungsmethoden ist teilweise den Veröffentlichungen über den Carcinomparasiten gefolgt.

Es liegt mir fern, mich in den Streit der Autoritäten hineinmischen zu wollen. Ich beschränke mich in meinen Schlußfolgerungen ausschließlich auf das bearbeitete Thema. Hier aber ergiebt sich als notwendiges Facit des Studiums der Multiplicität des Krebses: Das außerordentlich spärliche Vorkommen mehrfacher, histogenetisch verschiedener, bösartiger Geschwülste an demselben Individuum spricht entschieden gegen eine gleichartige parasistäre Entstehung der malignen Tumoren und ist sogar mit der parasitären Theorie überhaupt schwer zu vereinbaren. Die These, nur die Parasitentheorie werde den Tatsachen der Beobachtung gerecht, wird hinsichtlich der multiplen Primärtumoren durch die Daten der Statistik in ihr Gegenteil verkehrt.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. P. Grawitz für die freundliche Überweisung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei dessen Bearbeitung meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Leopold, G.: Untersuchungen zur Ätiologie des Carcinoms und über die pathogenen Blastomyceten. Arch. f. Gynäk. Bd. 61, H. 1.
2. Billroth: Allgem. chirurg. Pathologie u. Therapie. 1889.
3. Bucher, R.: Beiträge zur Lehre vom Carcinom. Zur Casuistik und Beurteilung des multiplen Carcinoms. Beitr. zur patholog. Anat. Bd. XIV, p. 71—131.
4. Schimmelbusch: Über multiples Auftreten primärer Carcinome. Arch. f. klin. Chir. Bd. 39, H. 4.
5. Nehrkorn: Multiplicität primärer maligner Tumoren. Münch. med. Wochenschr. 1901 No. 15.
6. Salberg: Über mehrfache Krebsentwicklung im Magen. Inaug.-Diss. Würzburg 1901.
7. Fink: Multiple Adenome des Mastdarms als Ursache für Carcinom. Diss. Greifswald 1894.
8. Lubarsch: Über multiplen Ileumkrebs. Arch. f. path. Anat. Bd. 111.
9. Oberndorfer: Mitteilungen aus dem patholog. Institut in Genf. Zieglers Beiträge Bd. 29, 3.
10. v. Notthaft: Über einen Fall multipler Primärkrebse des Dünndarms. Deutsche med. Wochenschr. 1895 No. 43.
11. Walter: Über das multiple Auftreten primärer, bösartiger Neoplasmen. Inaug.-Diss. Rostock 1896.
12. Hofmeier: Zeitschrift für Geburtsh. u. Gynäk. Bd. 32.
13. Herschel: Zur Multiplicität maligner Neubildungen, speziell der Carcinome. Inaug.-Diss. Halle 1895.
14. Mandry: Über symmetrische primäre Carcinome. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. V.
15. Michelsohn: Zur Multiplicität der primären Carcinome. Inaug.-Diss. Berlin 1889.
16. Robischon: Über Ovarialcarcinom nebst Mitteilung zweier Fälle von solchem. Inaug.-Diss. Greifswald 1895.
17. Cordes: Ein casuistischer Beitrag zur Multiplicität der primären Carcinome. Virchows Archiv Bd. 145.

18. v. Hansemann: Die mikroscopische Diagnose bösartiger Geschwülste. Berlin 1897. Der Fall ist aus Grünberg citiert.
19. Israel: Sitzungsbericht der Berliner med. Gesellschaft. Centralblatt VII.
20. Lannois u. Courmont: Note sur la coexistence de deux cancers primitifs etc. Revue de méd. 1894. Citiert nach Grünfeld.
21. Bard: Arch. génér. Mai 1891. „De la coexistence de deux cancers primitifs.“ Ref. Jahresbericht 1892.
22. Grünfeld: Zur Multiplicität maligner protopathischer Tumoren. Münch. med. Wochenschr. 1901, No. 32.
23. Hofbauer: Über primäres Tubencarcinom. Archiv für Gynäkol. LV. 1898. Cit. nach Grünfeld.
24. Deetz: 4 weitere Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase; ein Beitrag zur Frage der Epithelmetaplasie. Virch. Arch. Bd. 164, H. 3.
25. Beadles: Cases of two primary malignant neoplasms in the same individual. Pathol. Transact. T. 40, p. 236. Ref. Jahresbericht 1897.
26. Kretz: Zwei maligne Neubildungen in einem Individuum mit Metastasen beider in einem Organ. Wiener klin. Wochenschr. 1893 No. 11.
27. Schiller: Über zwei Fälle von primärem malignen Tumor der Epiglottis. Berl. klin. Wochenschr. 1898 No. 41.
28. Schell: Multiplicität primärer maligner Geschwülste. Hospitalst. R. 4. Bd. 7. Ref. Jahresbericht 1899.
29. Füchte: Über eine ungewöhnliche Struma suprarenalis aberrata der linken Niere. Diss. Greifswald 1900.
30. Michelsohn, H.: Ein Fall von primärem Sarco-Carcinom des Pankreas. Diss. Würzburg 1894.
31. Niebergall: Sarkom, Carcinom, Myom und Schleimpolypen bei ein und demselben Uterus. Arch. f. Gyn. Bd. 50.
32. Becker: Beitr. zur klin. Chir. Bd. XIV, H. 1. Cit. nach Herschel.
33. Steinhaus: Über die parasitäre Ätiologie des Carcinoms. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie. Bd. V. 1894.
34. Behla: Die Carcinomliteratur.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Paul Karl Emil Keding, wurde als Sohn des Kaufmanns Heinrich Keding und seiner Ehefrau Lina, geb. Möller, am 18. Oktober 1877 zu Greifswald geboren. Er besuchte zunächst die Bürgerschule, darauf die Unterklassen des Gymnasiums, dann das Realprogymnasium seiner Vaterstadt, das er Ostern 1894 mit dem Zeugnis der Reife für die Obersecunda eines Realgymnasiums verließ. Von Johannis 1894 bis Ostern 1897 absolvierte er die Oberklassen des Gymnasiums zu Greifswald, an welchem er Ostern 1897 die Reifeprüfung bestand. Er studierte das erste Semester in Greifswald, das zweite in Berlin, das dritte bis neunte wiederum in Greifswald. Das Tentamen physicum bestand er im S.-S. 1899, das Staatsexamen im W.-S. 1901/02, das Rigorosum im Mai 1902. Vom Mai 1902 bis Februar 1903 fuhr er als Schiffsarzt auf Dampfern des „Norddeutschen Lloyd".

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen und Kliniken folgender Herren Professoren und Dozenten:

In Greifswald:

Ballowitz, Beumer, Bier, Bonnet, Busse, Grawitz, Hoffmann, Holtz, Krabler, Krehl, Landois †, Leick, Limpricht, Löffler, Martin, Mosler, Müller, Peiper, Richarz, Ritter, Rosemann, Schirmer, Schütt, Schulz, Solger, Strübing, Westphal.

In Berlin:

Rawitz, Straßmann, Waldeyer.

Allen seinen verehrten Herren Lehrern spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen ehrerbietigen Dank aus.

Thesen.

I.

Die neuesten Forschungen über den Krebserreger sind mit den Beobachtungen am Kranken und an der Leiche unvereinbar.

II.

Die Implantation von Geschwulstkeimen ist nur als eine Form von Metastasenbildung aufzufassen.

